

5. Жилинская И.Н., Азаренок А.А., Ильинская Е.В., Прочуханова А.Р., Воробьев С.Л., Сорокин Е.В. и др. Репродукция вируса гриппа в клетках эндотелия кровеносных сосудов человека // Вопросы вирусологии. 2012, № 2. С. 20—23.
Zhilinskaja I.N., Azarenok A.A., Ilynskaja E.V., Prochukhanova A.R., Vorobjev S.L., Sorokin E.V. et al. [Influenza virus reproduction in the endothelium cells of human blood vessels] // *Voprosy Virusologii*. 2012; 2:20—23. (In Russ.)
6. Armstrong S.M., Wang C., Tigdi J., Si X., Dumpit C., Charles S., [et al.]. Influenza infects lungs microvascular endothelium leading to microvascular leak: role of apoptosis and claudin-5 // *PLoS One*. 2012. Vol. 7:e47323.
7. Osidak L.V., Gonchar V.V., Voloshuk L.V., Golovacheva E.G., Culikova N.A., Dondurey E.A. et al. [Clinical and laboratory presentation Influenza A (H1N1)V2009 in children and adults during the period of 2009—2013 in Saint-Petersburg] // *Voprosy Virusologii*. 2015; 60(4). P.23—28. (In Russ.)
11. Арбидол: эффективность в терапии гриппа и других ОРВИ: Методическое пособие под редакцией д.б.н. И.А. Ленева. — М., 2014. — 84 с.
[Arbidol: efficiency in the treatment of influenza and other ARVI]: A methodological guide ed. Leneva I.A. — M., 2014. — 84 p. (In Russ.)
12. Osidak L.V., Gonchar V.V., Voloshuk L.V., Golovacheva E.G., Culikova N.A., Dondurey E.A. et al. [Clinical and laboratory presentation Influenza A (H1N1)V2009 in children and adults during the period of 2009—2013 in Saint-Petersburg] // *Voprosy Virusologii*. 2015; 60(4). P.23—28. (In Russ.)
13. Лабораторная диагностика синдрома эндогенной интоксикации: Метод. рекомендации / Под ред. И.П. Корюкиной. — Пермь: ПГМА, 2005. — 39 с.
[Laboratory diagnosis of endogenous intoxication: Method. recommendations] / ed. I.P. Koryukina. — Perm: PGMA, 2005. — 39 p. (In Russ.)
14. Осидак Л.В., Головачева Е.Г., Дондурей Е.А., Афанасьева О.И., Образцова Е.В., Дриневский В.П. и др. Противовирусная терапия и профилактика острых респираторных инфекций // Детские инфекции. 2012. Т11, Спецвыпуск. С.16—23.
Osidak L.V., Golovacheva E.G., Dondurey E.A., Afanasyeva O.I., Obratsova E.V., Drinevsky V.P. et al. [Antiviral therapy and prevention of acute respiratory infections] // *Children Infections*. 2012. T11, Special edition. P.16—23. (In Russ.)
15. Петров В.И., Недогода С.В., Ленева И.А. Применение отечественного противовирусного препарата с позиций доказательной медицины // Лечащий врач. Январь 2011. №1, С. 71—79.
Petrov V.I., Nedogoda S.V., Leneva I.A. [The use of domestic antiviral drug from the standpoint of evidence-based medicine] // *Lechaschiy Vrach*. 2011. №1, P. 71—79. (In Russ.)
16. Симпкин А.С. [Cytokines new system of regulation of protective reactions of the organism] // *Cytokines and Inflammation*. 2002. Том 1, № 1. P. 9—16. (In Russ.)
8. Александрова Н. Н., Гусев Е. В., Мальчиков И. А. Синдром системного воспалительного ответа при тяжелых формах гриппозной инфекции // Человек и лекарство: Сб. материалов XV национального конгресса. — М., 2008. — С. 19.
Aleksandrova N.N., Gusev E.V., Malchikov I.A. [Systemic inflammatory response syndrome and severe degry of Influenza infections] // *A man and medicine: The collection of materials of the XV national Congress*. — M., 2008. — P. 19. (In Russ.)
9. Романова Е.А. Пневмонии у больных гриппом А/Н1N1/09: клинико-патогенетические закономерности и исходы: Автореф. дисс. ... д.м.н. — Чита, 2014.
Romanova E.A. [Pneumonia in patients with influenza A/H1N1/09: the clinical and pathogenetic patterns and outcomes]: Author. Dis. ... MD. — Chita, 2014. (In Russ.)
10. Осидак Л.В., Гончар В.В., Волощук Л.В., Головачева Е.Г., Куликова Н.А., Дондурей Е.А. и др. Клинико-лабораторная характеристика гриппа А(Н1N1 pdm2009) у детей и взрослых в период 2009—2013 гг. в Санкт-Петербурге // Вопросы вирусологии. 2015; 60(4). С.23—28.

Клиническая и иммунологическая эффективность рекомбинантного интерферона альфа-2b при остром Эпштейна-Барр вирусном мононуклеозе у детей дошкольного возраста

В. Н. ТИМЧЕНКО¹, С. А. БАННОВА¹, Н. М. КАЛИНИНА², О. В. БУЛИНА¹,
Е. Н. ВЫЖЛОВА³, А. Н. НАЗАРОВА¹, А. В. ФЕДОРОВА¹

ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ¹,
ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России²,
ФГБУ ФНИЦ НИИ микробиологии и эпидемиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России³,
Москва, Российская Федерация

Проведено клинико-иммунологическое обследование 51 ребенка с острым Эпштейна-Барр вирусным мононуклеозом (ЭБВ-мононуклеозом) в возрасте от 1 года до 7 лет. У всех детей диагностирована среднетяжелая форма болезни. В лечении 25 чел. (группа сравнения) использовали базисную терапию (патогенетическую, симптоматическую), лечение 26 чел. (основная группа) включало применение в качестве противовирусного и иммуномодулирующего препарата человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b в виде ректальных суппозиторий — ВИФЕРОН®. Иммунологическое обследование проводилось в динамике: в периоде разгара болезни и в периоде реконвалесценции. В крови определяли показатели клеточного звена иммунитета (лейкоциты, лимфоциты, CD3+, CD4+, CD8+, CD56+, HLAII+, CD95+, CD16+, CD25+), концентрации IFN-α, IFN-γ, IL-4

(уровни спонтанной и индуцированной продукции, в сыворотке крови). У всех детей основной группы отмечен быстрый регресс клинических симптомов (нормализация температуры тела, снижение интоксикации, положительная динамика лимфопролиферативного синдрома), существенное сокращение койко-дня, отсутствие наложения острой респираторной вирусной инфекции. Интерферонотерапия оказала так же выраженное положительное влияние на измененные показатели клеточного и цитокинового звеньев иммунитета. В то же время, у 80% пациентов, получавших базисную терапию, установлено преобладание Th2 типа иммунного ответа, что свидетельствует о высоком риске формирования хронического течения ЭБВ-моноклеоза.

Ключевые слова: острый ЭБВ-моноклеоз, дети дошкольного возраста, клеточное и цитокиновое звенья иммунитета, рекомбинантный интерферон альфа-2b, ВИФЕРОН®

Clinical and Immunological Efficacy of the Recombinant Interferon alfa-2b of Acute Epstein-Barr Viral Mononucleosis in Preschool Children

V. N. Timchenko¹, S. L. Bannova¹, N. M. Kalinina², O. V. Bulina¹, E. N. Vyzhlova³, A. N. Nazarova¹, A. V. Fedorova¹

Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation¹, All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine named A.M. Nikiforov of EMERCOM Russia², Research Institute of Microbiology and Epidemiology named N.F. Gamalei of the Ministry of Health of the Russian Federation³, Moscow

Conducted clinical and immunological examination of 51 children with acute Epstein-Barr viral mononucleosis (EBV) in age from 1 year to 7 years. All children diagnosed with a moderate degree of the disease. In the treatment of 25 people (comparison group) used the standard treatment (pathogenetic, symptomatic), treatment 26 people (main group) included the use as antiviral and immunotropic means of the preparation of human recombinant interferon Alfa-2b in the form of rectal suppositories — VIFERON®. The immunological survey was conducted in dynamics: at the height of the disease and in the convalescence period. The blood was determined indicators of cellular immunity (leukocytes, lymphocytes, CD3+, CD4+, CD8+, CD56+, HLAII+, CD95+, CD16+, CD25+), the concentration of IFN-α, IFN-γ, IL-4 levels in spontaneous and induced production, in the serum). At milestones children of the main group noted rapid regression of clinical symptoms, normalization of body temperature, reducing intoxication, positive dynamics lymphoproliferative syndrome), a significant reduction in bed-days, no layering respiratory viral infections. Interferon had also expressed a positive impact on the changed parameters of cellular immunity and cytokine links. At the same time, 80% of patients after basic treatment is established the predominance of Th2 type immune response, indicating a high risk of developing chronic course of EBV-mononucleosis.

Keywords: acute EBV-mononucleosis, preschool children, cellular and cytokine links of immunity, recombinant interferon alfa-2b, VIFERON®

Контактная информация: Тимченко Владимир Николаевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; С-Петербург, ул. Литовская, д. 2; (812) 295-61-55; detinfection@mail.ru

Timchenko Vladimir — DMS, Professor, head of the Department of infectious diseases in children named after Professor M.G. Danilevich, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University; Russian Federation, Saint-Petersburg, St. Lithovskaya, 2; +7 (812) 295-61-55; detinfection@mail.ru

УДК 616.9:578.825.11-08

Острый инфекционный моноклеоз, вызванный вирусом Эпштейна-Барр (ЭБВ-моноклеоз) — инфекционное заболевание, вызываемое γ-герпетическим вирусом 4 типа и характеризующееся лихорадкой, синдромом интоксикации, увеличением лимфатических узлов (особенно шейной группы), поражением рото- и носоглотки, гепатоспленомегалией и появлением в периферической крови атипичных моноклеаров.

Код по МКБ-10:

B27.0 — Моноклеоз, вызванный γ-герпетическим вирусом.

Моноклеоз, вызванный вирусом Эпштейна-Барр.

В последнее десятилетие в структуре вирусных заболеваний детей и подростков прогрессивно увеличивается доля герпесвирусных инфекций, клинические проявления которых обусловлены патологией иммунной системы [1–4]. Особенно актуальной проблемой детского возраста является Эпштейна-Барр вирусная инфекция, в частности острый ЭБВ-моноклеоз [5–7]. Подтверждением данного положения являются проведенные эпидемиологические исследования, в результате которых установлено, что у детей в возрасте 6 лет специфические антитела к вирусу Эпштейна-Барр определяются в 20–100% [8]. По данным Роспотребнадзора, ЭБВ-моноклеоз наиболее часто регистрируется у детей дошкольного возраста (рис. 1). Клиническая картина и лабораторные при-

знаки ЭБВ-моноклеоза у детей хорошо изучены. Однако, до настоящего времени имеются серьезные трудности в терапии больных различного возраста [9–11].

Цель исследования: оценить клиническую и иммунологическую эффективность применения комбинированного противовирусного и иммуномодулирующего препарата ВИФЕРОН® в терапии детей дошкольного возраста, больных острым Эпштейна-Барр вирусным моноклеозом.

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование проведено в 2012–2015 гг. на базе инфекционного отделения №1 СПб ГПМУ МЗ России.

Под нашим наблюдением находился 51 ребенок с острым Эпштейна-Барр вирусным моноклеозом в возрасте от 1 года до 7 лет (дошкольного возраста). Проведено комплексное клиничко-иммунологическое обследование в динамике болезни: на 2–5 сут. (в периоде разгара) и через 10–12 сут. (в периоде реконвалесценции). Для этиологической диагностики заболевания использовали молекулярно-генетический метод — ПЦР крови на ДНК возбудителя (тест-система «Ампли-СенсTV-9-100»), серологический — ИФА (наборы реагентов фирмы «Вектор-Бест») — определение специфических антител классов IgM и/или IgG к капсидному (VCA) антигену, раннему (EA) антигену и ядерному (EBNA-1). Все дети переносили среднетяжелую форму острого ЭБВ-моноклеоза. С учетом про-

Таблица 1. Продолжительность клинических синдромов у детей дошкольного возраста, больных острым ЭВВ-моноклеозом, при разных видах терапии ($M \pm m$, сут.)

Клинические синдромы	Базисная терапия ($n = 25$)	Базисная терапия + ВИФЕРОН, ($n = 26$)	Достоверность, p
Лихорадка	$6,5 \pm 0,4$	$3,5 \pm 0,2$	$P \leq 0,01$
Интоксикация	$4,9 \pm 0,2$	$3,3 \pm 0,1$	$P \leq 0,01$
Лимфаденопатия	$9,3 \pm 0,6$	$6,3 \pm 0,4$	$P \leq 0,01$
Острый тонзиллит	$5,0 \pm 0,4$	$2,6 \pm 0,4$	$P \leq 0,01$
Аденоидит	$5,2 \pm 0,4$	$3,9 \pm 0,5$	$P \leq 0,05$
Гепатомегалия	$8,1 \pm 0,5$	$5,2 \pm 0,2$	$P \leq 0,01$
Спленомегалия	$7,3 \pm 0,4$	$3,9 \pm 0,2$	$P \leq 0,01$

водимой терапии больные были разделены на две группы. Первую группу (сравнения) составили 25 детей, которые получали только базисную терапию (патогенетическую, симптоматическую). Во вторую группу (основная) вошли 26 детей, которые в дополнение к базисной терапии получали препарат человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b ВИФЕРОН® в виде ректальных суппозиторий (ООО «Ферон», Россия). Комбинированный противовирусный и иммуномодулирующий препарат ВИФЕРОН® разработан и внедрен в педиатрическую практику профессором В.В. Малиновской и зарегистрирован на территории России в 1996 г.

Препарат вводили *per rectum* в свечах в течение 5 суток в дозе 150 000 МЕ 2 раза в сутки. Все пациенты хорошо перенесли терапию препаратом ВИФЕРОН®, побочных эффектов не выявлено.

Иммунологическое обследование проводилось в иммунологической лаборатории Всероссийского Центра экстренной и радиационной медицины МЧС России. Показатели клеточного звена иммунитета (лейкоциты, лимфоциты, CD3+, CD4+, CD8+, CD56+, HLAII+, CD95+, CD16+, CD25+) определяли методом проточной цитометрии.

Концентрации интерферонов α , γ (IFN- α , IFN- γ), а также интерлейкина — 4 (IL-4) в сыворотке крови, уровни спонтанной и индуцированной продукции данных цитокинов клетками крови больных детей определяли иммуноферментным методом с помощью тест-систем производства ООО «Протеиновый контур» (IFN- α) и ООО «Цитокин» (IFN- γ) (Санкт-Петербург). Продукцию IFN- γ индуцировали фитогемагглютинином (ФГА), продукцию IFN- α — добавлением в культуры клеток крови вируса Ньюкаслской болезни (NDV). Количественную оценку результатов проводили по калибровочной кривой с использованием компьютерной программы Microplate manager, отражающей зависимость оптической плотности от кон-

центрации стандартного антигена и позволяющей сравнение с ним исследуемых образцов. Чувствительность данного метода составляла 5—30 пг/мл. Полученные нами результаты сравнивали с показателями здоровых детей соответствующего возраста, обследованных во Всероссийском Центре Экстренной и Радиационной Медицины им. А.М. Никитова МЧС России. Полученные в результате проведенного исследования данные подвергали стандартной статистической обработке на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2003, StatXact-v.4.01. В случае большого объема выборки и близкого к нормальному распределения вариант рассчитывали выборочное среднее значение (M), стандартную ошибку ($\pm m$); данные в таблицах представляли в виде $M \pm m$. Оценку различий средних значений проводили параметрическими методами с использованием *t*-критерия Стьюдента. Оценку различий данных, полученных при анализе выборок малого объема, проводили непараметрическим методом с использованием критерия Вилкоксона — Манна — Уитни. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Клиническая эффективность препарата ВИФЕРОН® у детей дошкольного возраста, больных острым ЭВВ-моноклеозом

У детей дошкольного возраста, получавших терапию препаратом ВИФЕРОН® (основная группа), при сравнении с детьми, получавшими только базисную терапию (группа сравнения), продолжительность всех клинических синдромов была достоверно короче (табл. 1). В частности, длительность синдрома лихорадки сократилась почти в 2 раза ($p \leq 0,01$). У детей, получавших ВИФЕРОН®, к 3—4 сут. болезни улучшилось самочувствие, появился аппетит, в группе сравнения эти симптомы наблюдались дольше ($p \leq 0,01$). Продолжительность синдрома острого тонзиллита

уменьшилась в 2 раза в группе пациентов, получавших ВИФЕРОН® ($p \leq 0,01$). Длительность синдромов лимфаденопатии и спленомегалии, которые отражают, в том числе, и активность иммунного ответа, также достоверно сократилась в 1,5–2 раза ($p \leq 0,01$). У больных детей основной группы в 1,5 раза короче наблюдался синдром гепатомегалии ($p \leq 0,01$).

У детей, получавших ВИФЕРОН®, средний койко-день составил 6,1, в группе сравнения — 8,2. Наслоения ОРВИ у пациентов основной группы не было выявлено, у больных группы сравнения клинические признаки острой респираторной вирусной инфекции диагностированы у 5 чел. (20%).

Иммунологическая эффективность препарата ВИФЕРОН® при терапии детей дошкольного возраста, больных острым ЭБВ-моноклеозом

У 63 % пациентов, получавших ВИФЕРОН®, в периоде реконвалесценции, количество Т-клеток -CD3 нормализовалось (рис. 2). Данные изменения в Т-клеточной популяции, выявленные в группе детей, получавших ВИФЕРОН®, указывают на завершение специфического иммунного ответа. В противоположность этому, у 100 % пациентов, получавших только базисную терапию, число Т-клеток оставалось повышенным, что говорит о продолжающемся иммунном ответе и пролиферации в периоде реконвалесценции.

Различия по группам подтверждают данные исследования Т-хелперов (CD4). У 50 % детей, получавших ВИФЕРОН®, отмечалось снижение числа Т-хелперов, которые, выполнив свою функцию, ушли в апоптоз. В группе детей на базисной терапии, у 60 % пациентов отмечалось повышенное число Т-хелперов, которые продолжали пролиферировать, осуществляя антиген-специфический ответ. Оценивая популяцию цитотоксических CD8-клеток (Т-киллеры), в обеих наблюдаемых группах, также выявлены различия. У 100% детей группы сравнения Т-киллеры, по-прежнему, были повышены, клетки продолжали осуществлять свою цитотоксическую функцию. В то же время, после терапии препаратом ВИФЕРОН® у 25 % детей этот показатель в периоде реконвалесценции нормализовался.

Однотипные изменения характеризуют вторую субпопуляцию цитотоксических клеток — натуральные киллеры (CD16). У 75 % детей, получавших ВИФЕРОН®, численность клеток этой субпопуляции нормализовалась. У 25 % пациентов НК-клетки продолжали пролиферировать и их число превышало нормальные значения. В группе сравнения нормализация показателей численности цитотоксических клеток была замедлена. Об этом свидетельствует выявленное у 100 % детей повышенное, по сравнению со здоровыми детьми, содержание НК-клеток в периоде реконвалесценции. Это обусловлено, по-видимому, продолжающимся

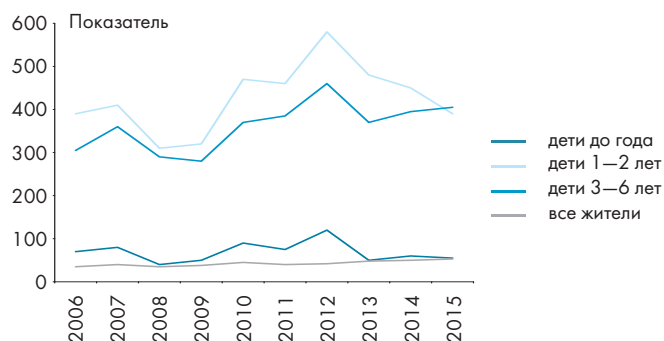


Рисунок 1. Заболеваемость инфекционным моноклеозом ЭБВ-этиологии детей дошкольного возраста в СПб (на 100 тыс. чел.)

индуцирующим действием циркулирующего ЭБВ на цитотоксические клетки.

В группе детей, получавших базисную терапию, В-клетки (CD20) были активированы, продолжая пролиферировать, осуществляли переход в плазматические клетки. У 60% пациентов их численность оставалась повышенной, и только у 40 % находилась в пределах нормальных значений. В группе детей, получавших ВИФЕРОН®, уже осуществился переход в антителообразующие клетки. В связи с чем у 50 % пациентов

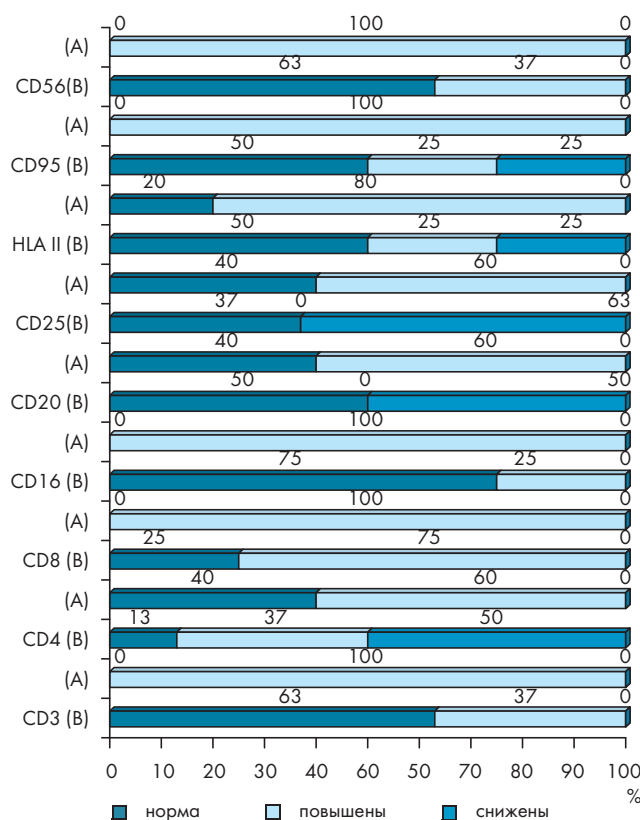


Рисунок 2. Показатели клеточного иммунитета у детей дошкольного возраста, больных острым ЭБВ-моноклеозом в периоде реконвалесценции (А — после базисной терапии; В — после терапии с препаратом ВИФЕРОН®)

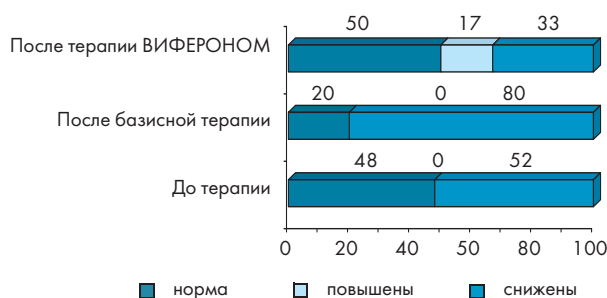


Рисунок 3. Показатели IFN-γ (индуцированной продукции) у детей дошкольного возраста, больных острым ЭБВ-моноклеозом после разных видов терапии (%)

численность CD20-клеток была снижена, и у 50 % детей находилась в пределах возрастной нормы.

При сравнении субпопуляций NK-клеток (CD56-bright), которые продуцируют провоспалительные цитокины, также результаты были более благоприятными в группе детей, получавших ВИФЕРОН®. Число лиц с повышенным числом CD56-клеток составило 37 %, а в группе сравнения — 100 % детей.

При оценке клеток с активационными маркерами CD95, HLA II, CD25 выявлено, что активация иммунной системы сохранялась в группе детей, получавших базисную терапию. У детей после курса лечения препаратом ВИФЕРОН® в периоде реконвалесценции CD95-клетки и HLAII-клетки нормализовались у половины пациентов (50 %), CD25 — у 37 %.

Таким образом, у детей дошкольного возраста, получавших комплексную терапию с включением препарата ВИФЕРОН®, отмечалось не только укорочение длительности основных клинических синдромов, но и быстрое восстановление измененных параметров клеточного иммунитета по сравнению с детьми, получавших только базисную терапию. В периоде реконвалесценции у большинства пациентов, получавших ВИФЕРОН®, отмечались признаки завершения иммунного ответа на специфические антигены вируса Эпштейна-Барр.

При сравнительном анализе значений субпопуляционного состава лимфоцитов в периоде разгара (до терапии) и в периоде реконвалесценции (после терапии), отмечено положительное влияние препарата ВИФЕРОН® на параметры иммунной системы (табл. 2).

Из таблицы 2 видно, что абсолютное число лейкоцитов достоверно нормализовалось у детей обеих групп ($p \leq 0,05$). В основной группе после терапии препаратом ВИФЕРОН® уменьшилось абсолютное число лимфоцитов ($p \leq 0,05$), а в группе сравнения (после базисной терапии) сохранялся умеренный лимфоцитоз. Количество CD3-клеток после виферонотерапии, по сравнению со значениями до лечения, достоверно достигли пределов нормы, а после базис-

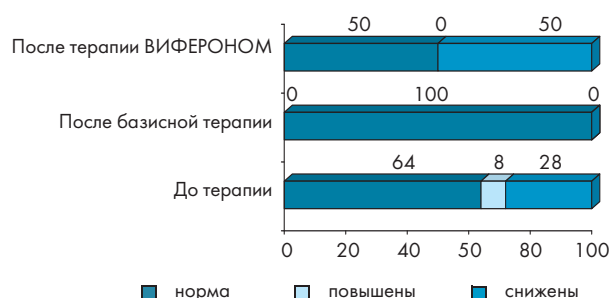


Рисунок 4. Показатели IL-4 (индуцированной продукции) у детей дошкольного возраста, больных острым ЭБВ-моноклеозом, после разных видов терапии (%)

ной терапии — оставались повышенными. CD4-клетки нормализовались у пациентов после обоих видов терапии. При этом после терапии препаратом ВИФЕРОН® в пределах нормы были CD8-клетки, которые, как в периоде разгара заболевания, так и в периоде реконвалесценции (после базисной терапии), оставались повышенными. В-лимфоциты после разных видов терапии находились в пределах нормы. В периоде разгара болезни у больных острым ЭБВ-моноклеозом NK-клетки были повышенными. В группе сравнения, CD16-клетки прогрессивно повышались и сохранялись выше нормы. Однако после виферонотерапии данный показатель достоверно достигал пределов нормы ($p \leq 0,05$). После разных видов терапии клетки с активационными маркерами CD95, HLA II, CD25 оставались в пределах нормальных значений.

Таким образом, интерферонотерапия оказывает выраженное положительное влияние на показатели субпопуляционного состава лимфоцитов. В периоде реконвалесценции у детей дошкольного возраста все иммунологические показатели достигали нормальных значений.

Влияние препарата ВИФЕРОН® на функциональную способность клеток продуцировать цитокины у детей дошкольного возраста, больных острым ЭБВ-моноклеозом

В группе детей, получавших ВИФЕРОН®, индуцированная продукция IFN-γ у половины пациентов (50 %) сохранялась в пределах нормы и у 17 % больных — повышенной, что указывает на преобладание Th1-типа иммунного ответа при виферонотерапии. В то время как у детей, находившихся на базисной терапии, в 80 % случаев наблюдалось резкое снижение данного показателя, и только у 20 % пациентов отмечены нормальные значения (рис. 3).

У 50 % больных, получавших ВИФЕРОН®, индуцированная продукция IL-4 нормализовалась, при этом у половины детей отмечалось снижение данного показателя, что косвенно указывает на девиацию иммунного ответа в сторону Th1 типа ответа, а у 50 % —

Таблица 2. Показатели субпопуляционного состава лимфоцитов у детей дошкольного возраста, больных острым ЭБВ-моноклеозом в динамике болезни ($M \pm m$, кл/мкл)

Показатели	В периоде разгара болезни ($n = 51$) (1)	В периоде реконвалесценции		Здоровые дети ($n = 20$) (4)	Досто- верность, p
		Базисная терапия ($n = 25$) (2)	Базисная терапия + + ВИФЕРОН ($n = 26$) (3)		
Лейкоциты	13643 \pm 795	8580 \pm 1621	7895 \pm 368	10038 \pm 980	$p_{1,2} \leq 0,05$ $p_{1,3} \leq 0,05$ $p_{2,4} \geq 0,05$ $p_{3,4} \leq 0,05$
Лимфоциты	6534 \pm 386	7702 \pm 1079	3596 \pm 230	4976 \pm 586	$p_{1,2} \geq 0,05$ $p_{1,3} \leq 0,05$ $p_{2,4} \leq 0,05$ $p_{3,4} \leq 0,05$
CD3	4289 \pm 281	5134 \pm 388	2318 \pm 136	2808 \pm 265	$p_{1,2} \geq 0,05$ $p_{1,3} \leq 0,05$ $p_{2,4} \leq 0,05$ $p_{3,4} \geq 0,05$
CD4	1925 \pm 142	1485 \pm 95	1362 \pm 113	1383 \pm 120	$p_{1,2} \leq 0,05$ $p_{1,3} \leq 0,05$ $p_{2,4} \geq 0,05$ $p_{3,4} \geq 0,05$
CD8	2215 \pm 184	2764 \pm 212	955 \pm 55	1435 \pm 129	$p_{1,2} \geq 0,05$ $p_{1,3} \leq 0,05$ $p_{2,4} \leq 0,05$ $p_{3,4} \leq 0,05$
CD20	665 \pm 82	922 \pm 107	370 \pm 27	507 \pm 76	$p_{1,2} \geq 0,05$ $p_{1,3} \geq 0,05$ $p_{2,4} \leq 0,05$ $p_{3,4} \geq 0,05$
CD56	142 \pm 21	127 \pm 8	86 \pm 9	140 \pm 29	$p_{1,2} \geq 0,05$ $p_{1,3} \geq 0,05$ $p_{2,4} \leq 0,05$ $p_{3,4} \geq 0,05$
HLAII	1136 \pm 162	1324 \pm 181	634 \pm 73	870 \pm 98	$p_{1,2} \geq 0,05$ $p_{1,3} \leq 0,05$ $p_{2,4} \leq 0,05$ $p_{3,4} \leq 0,05$
CD95	466 \pm 108	340 \pm 41	322 \pm 39	354 \pm 78	$p_{1,2} \geq 0,05$ $p_{1,3} \geq 0,05$ $p_{2,4} \geq 0,05$ $p_{3,4} \geq 0,05$
CD16	1028 \pm 88	1495 \pm 161	510 \pm 58	600 \pm 85	$p_{1,2} \leq 0,05$ $p_{1,3} \leq 0,05$ $p_{2,4} \leq 0,05$ $p_{3,4} \geq 0,05$
CD25	264 \pm 72	225 \pm 68	314 \pm 47	128 \pm 49	$p_{1,2} \geq 0,05$ $p_{1,3} \leq 0,05$ $p_{2,4} \geq 0,05$ $p_{3,4} \leq 0,05$

развитие иммунного ответа происходило по смешанному типу (рис. 4). У детей, находившихся на базисной терапии, в 100 % случаев индуцированная продукция IL -4 оставалась в норме.

Индуцированная продукция IFN- α (рис. 5) у детей дошкольного возраста, после терапии препаратом ВИФЕРОН® нормализовалась в 83 % случаев. В то же время уменьшилось количество детей с повышен-

Таблица 3. Цитокиновый профиль у детей дошкольного возраста, больных острым ЭБВ-моноклеозом, в динамике болезни ($M \pm m$, пг/мл)

Параметр	В периоде разгара болезни (n = 51) (1)	В периоде реконвалесценции		Здоровые дети, (n = 20) (4)	Достоверность, p
		Базисная терапия (n = 25) (2)	Базисная терапия + ВИФЕРОН, (n = 26) (3)		
IFN- α спонт.	32 \pm 6	7 \pm 3	45 \pm 17	41 \pm 10	$p_{1,2} \leq 0,05$ $p_{1,3} \geq 0,05$ $p_{2,4} \leq 0,05$ $p_{3,4} \geq 0,05$
IFN- α индуц.	148 \pm 42	314 \pm 45	287 \pm 54	173 \pm 40	$p_{1,2} \leq 0,05$ $p_{1,3} \leq 0,05$ $p_{2,4} \geq 0,05$ $p_{3,4} \geq 0,05$
IFN- α сыв.	19 \pm 4	9 \pm 4	33 \pm 7	42 \pm 9	$p_{1,2} \geq 0,05$ $p_{1,3} \geq 0,05$ $p_{2,4} \leq 0,05$ $p_{3,4} \geq 0,05$
IL-4 спонт.	33 \pm 3	18 \pm 7	34 \pm 9	28 \pm 10	$p_{1,2} \geq 0,05$ $p_{1,3} \geq 0,05$ $p_{2,4} \geq 0,05$ $p_{3,4} \geq 0,05$
IL-4 индуц.	181 \pm 25	284 \pm 53	104 \pm 31	167 \pm 44	$p_{1,2} \geq 0,05$ $p_{1,3} \leq 0,05$ $p_{2,4} \geq 0,05$ $p_{3,4} \geq 0,05$
IL-4 сыв.	246 \pm 29	21 \pm 7	47 \pm 11	29 \pm 9	$p_{1,2} \leq 0,05$ $p_{1,3} \leq 0,05$ $p_{2,4} \geq 0,05$ $p_{3,4} \geq 0,05$
IFN- γ спонт.	106 \pm 19	33 \pm 16	171 \pm 24	31 \pm 6	$p_{1,2} \leq 0,05$ $p_{1,3} \leq 0,05$ $p_{2,4} \geq 0,05$ $p_{3,4} \leq 0,05$
IFN- γ индуц.	1623 \pm 204	622 \pm 157	2859 \pm 524	1498 \pm 31	$p_{1,2} \leq 0,05$ $p_{1,3} \leq 0,05$ $p_{2,4} \leq 0,05$ $p_{3,4} \leq 0,05$
IFN- γ сыв.	250 \pm 53	62 \pm 5	91 \pm 41	28 \pm 7	$p_{1,2} \leq 0,05$ $p_{1,3} \leq 0,05$ $p_{2,4} \leq 0,05$ $p_{3,4} \leq 0,05$

ным уровнем продукции данного цитокина (17 против 31 % до терапии). После базисной терапии у 100 % пациентов в периоде реконвалесценции индуцированная продукция нормализовалась.

Сравнение продукции Th1- и Th2-цитокинов показало, что у детей дошкольного возраста, получавших комплексную терапию с препаратом ВИФЕРОН®, Th1-тип иммунного ответа доминировал над Th2-типом у 67 % детей (соотношение IFN- γ /IL-4 равно 27,5 против 9,0 до терапии, у здоровых детей соотношение

IFN- γ /IL-4 равно 9,0). У всех детей группы сравнения (100 %) преобладал Th-2 тип иммунного реагирования (соотношение IFN- γ /IL-4 равно 2,2 против 9,0 до терапии), что указывает на менее эффективную и более продолжительную по времени элиминацию патогена, высокую вероятность хронизации патологического процесса.

Средние значения показателей цитокинового звена иммунитета у детей дошкольного возраста в периоде разгара болезни и после терапии представлены в табл. 3.

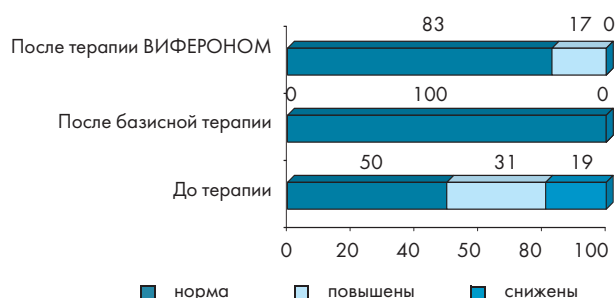


Рисунок 5. Показатели IFN-α (индуцированной продукции) у детей дошкольного возраста, больных острым ЭБВ-моноклеозом после разных видов терапии (%)

Из таблицы 3 видно, что у детей, получавших комплексную терапию с препаратом ВИФЕРОН®, уровни спонтанной и индуцированной продукции, а так же в сыворотке крови, находились в пределах значений здоровых детей ($p \geq 0,05$). В то же время данные показатели у детей после базисной терапии оставались измененными по сравнению с нормой.

Содержание IL-4 (спонтанной и индуцированной продукции, в сыворотке крови) в периоде реконвалесценции после курса интерферонотерапии, находились в пределах возрастной нормы. В то же время после виферонотерапии уровень IFN-γ (спонтанная и индуцированная продукция, в сыворотке крови) статистически достоверно превышали показатели у здоровых детей.

Заключение

Таким образом, в начале периода разгара (до терапии) у детей дошкольного возраста, больных острым ЭБВ-моноклеозом, установлено достоверное изменение параметров клеточного звена иммунитета, характеризующееся увеличением клеток с киллерной активностью. В цитокиновом звене иммунитета выявлено снижение индуцированной продукции IFN-α, IFN-γ и IL-4, что является маркером иммунодефицитного состояния. Установлен смешанный тип иммунного реагирования (Th-1/Th-2) с преобладанием Th-1 типа.

В периоде реконвалесценции у 100% детей, получавших комплексную терапию с комбинированным противовирусным и иммуномодулирующим препаратом ВИФЕРОН®, отмечен быстрый регресс клинических проявлений заболевания (нормализация температуры тела, снижение интоксикации, положительная динамика лимфопролиферативного синдрома), существенное сокращение койко-дня, отсутствие наложения респираторной вирусной инфекции.

Установлена высокая эффективность препарата ВИФЕРОН® на показатели клеточного и цитокинового звеньев иммунитета. В то же время, у 80% детей, не получавших в терапии ВИФЕРОН®, выявлено преоб-

ладание Th-2 типа иммунного ответа, что свидетельствует о высоком риске формирования хронического течения ЭБВ-моноклеоза.

Литература/ References:

1. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. — М.: ГЭОТАР-МЕДИЦИНА, 2004. — 824 с.
Uchaykin V.F. [The guide to infectious diseases at children]. — М.: GEOTAR-MEDITSINA, 2004. — 824 p. (In Russ.)
2. Инфекционные болезни у детей: Учебник для педиатрических факультетов медицинских ВУЗов / Под ред. проф. В.Н. Тимченко. — СПб.: СпецЛит, 2012. — 623 с.
[Infectious diseases at children: The textbook for pediatric faculties of medical schools] / Under the editorship of the prof. V.N. Timchenko. — SPb.: Special litas, 2012. — 623 p. (In Russ.)
3. Боковой А.Г., Егоров А.И. Герпесвирусные инфекции у детей и родителей. — М.: Центр стратегической конъюнктуры, 2014. — 256 с.
Bokovoj A.G., Egorov A.I. [Herpesvirus infections in children and parents]. — М.: Centr strategicheskoy konjunktury, 2014. — 256 p. (In Russ.)
4. Хмилевская С.А., Зайцева И.А., Зрячкин Н.И., Бережнова И.А. Особенности состояния системы гемостаза и иммунопатологические реакции при Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей // Журнал инфектологии, 2015; Т.7, 2: 142—145.
Hmylevskaya S.A., Zaytseva I.A., Zryachkin N.I., Berezhnova I.A. [Features of a condition of system of a hemostasis and immunopathological reactions at Epstein-Barre of a viral infection at children] // The Magazine of Infektologiya, 2015; V. 7, 2: 142—145. (In Russ.)
5. [Human herpesviruses] / Ed. by A. Arvin, G. Campadelli-Fiume, E. Mocarski et al. Cambridge, Cambridge University Press, 2007.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47376>.
6. Хмилевская С.А. Эпштейна-Барр вирусный моноклеоз: клинико-динамические особенности различных вариантов инфекции // Саратовский Научно-медицинский журнал, 2010; Т.6, 3: 561—565.
Hmylevskaya S.A. [Epstein-Barre virus mononucleosis clinical and dynamic features of various options of an infection] // Saratov Scientific and Medical Magazine, 2010; V. 6, 3: 561—565. (In Russ.)
7. Кудин А.П. Эта «безобидная» вирус Эпштейна-Барр инфекция. Часть 2. Острая ВЭБ-инфекция: эпидемиология, клиника, диагностика, лечение // Медицинские новости, 2006; 8: 25—31.
Kudin A.P. [This «harmless» Epstein-Barre virus infection. Part 2. Acute EBV infection: epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment] // Medicinskie Novosti, 2006; 8: 25—31. (In Russ.)
8. Харламова Ф.С., Егорова Н.Ю., Гусева Л.Н. Вирусы семейства герпеса и иммунитет // Детские инфекции, 2006; 3: 3—9.
Harlamova F.S., Egorova N.Ju., Guseva L.N. [Viruses herpes family and immunity] // Detskie Infekcii, 2006; 3: 3—9 (In Russ.)
9. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорян А.В., Ким М.А. и др. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения // Детские инфекции, 2016; Т. 15, 1: 15—24.
Simovanyan E.N., Denisenko V.B., Grigorian A.V., Kim M.A. et al. [Epstein-Barre virus infection in children: improving the diagnosis and treatment programs for children] // Detskie Infekcii, 2016; V. 15, 1: 15—24. (In Russ.)
10. Гусева Л.Н., Егорова Н.Ю., Гусева Н.А., Фомичева Е.А. и др. Лечение Эпштейна-Барр вирусного моноклеоза у детей на современном этапе // Детские инфекции, 2010; 3: 57—60.
Guseva L.N., Egorova N.Ju., Guseva N.A., Fomicheva E.A. et al. [Treatment of Epstein-Barre virus mononucleosis in children at the modern stage] // Detskie Infekcii, 2010; 3: 57—60. (In Russ.)
11. Хмилевская С.А., Зайцева И.А. Использование иммуномодулирующих препаратов в терапии больных с реактивацией Эпштейна-Барр

вирусной инфекции, протекающей в форме мононуклеоза // Вестник новых медицинских технологий, 2010; Т.17, 3: 142—145. Hmilevskaya S.A., Zaytseva I.A. [Using immunotropic preparations

in the treatment of patients with reactivation of Epstein-Barr virus infection, occurring in the form of mononucleosis] // Messenger of New Medical Technologies, 2010; T.17, 3: 142—145. (In Russ.)

Эффективность применения циклической полиантибиотикотерапии при хламидийном поражении околоносовых пазух у детей

Е. В. БЕЛОВА, Т. А. КАПУСТИНА, О. В. ПАРИЛОВА, А. Н. МАРКИНА

Федеральное агентство научных организаций ФГБНУ Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, Красноярск, Российская Федерация

В настоящей статье представлена схема антибактериального лечения детей с острым воспалением околоносовых пазух, сопряженным с хламидийной инфекцией, которая базируется на применении циклической полиантибиотикотерапии препаратами группы макролидов. Наиболее значимым преимуществом данной терапии является высокая степень эрадикации хламидийного возбудителя (87,5%), что позволяет качественно провести противохламидийное лечение, предотвращает хронизацию воспалительного процесса, диссеминацию инфекции и способствует снижению числа осложнений. Рекомендуется к применению в практическом здравоохранении врачами оториноларингологами для лечения острого синусита у детей, сопряженного с хламидийной инфекцией.

Ключевые слова: хламидийное инфицирование, острый синусит у детей, схема антибактериального лечения

The Efficacy of Cyclical Polyantibiotic of Chlamydial Lesions of the Paranasal Sinuses in Children

E. V. Belova, T. A. Kapustina, O. V. Parilova, A. N. Markina

Federal Agency of Scientific Organizations Scientific Research Institute for Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

This article presents a scheme of antibiotic treatment of children with acute sinus infections, paired with Chlamydial infection, which is based on the use of cyclic poliantibioticoterapii macrolide drugs. The most significant advantage of this therapy is the high degree of eradication of Chlamydial agent (87.5 %), which allows high-quality conduct antichlamydial treatment prevents the chronization inflammation, disseminated infection and helps reduce the number of complications. Recommended for use in medical practice physicians otorhinolaryngology for the treatment of acute sinusitis in children, coupled with the Chlamydial infection.

Keywords: chlamydial infection, acute sinusitis in children, scheme of antibiotic treatment

Контактная информация: Белова Елена Валентиновна — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии (группа патологии ЛОР-органов), НИИМПС; 660022, Красноярск, ул. П.-Железняк, 3г; (3912) 212-52-88; belova.ev@bk.ru
Belova Elena Valentinovna — CMS, senior researcher of the laboratory of clinical pathophysiology, Scientific Research Institute for Medical Problems of the North; 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, street of P. Zheleznyaka 3G; +7(3912) 212-52-88; belova.ev@bk.ru

УДК 616.9:579.84

На сегодняшний день лечение хламидийной инфекции вызывает определенные трудности. Это связано с уникальным жизненным циклом развития возбудителя. Репродукция хламидий представляет собой процесс последовательного образования, отличающихся по морфологическим и биологическим свойствам, двух форм возбудителя: элементарных тельц и ретикулярных тельц. Элементарные тельца представляют собой мелкие, внеклеточные микроорганизмы, не чувствительные к антибиотикам и метаболически малоактивные. С функциональной точки зрения элементарные тельца напоминают бактериальные эндоспоры, предназначенные для внедрения в новые клетки-мишени, и поэтому являются инфекционной формой хламидий. Ретикулярные тельца представляют собой крупные, метаболически активные внутриклеточные образования, чувствительные к антибиоти-

кам, интерферону и являющиеся репродуктивной формой существования возбудителя. Учитывая эти особенности, лечение заболеваний, инициируемые хламидийной инфекцией, должно быть комплексным, включающим назначение этиотропных, симптоматических, иммуномодулирующих средств, эубиотиков. Однако основная роль в лечении хламидийной инфекции все же должна отводиться антимикробным средствам, способным проникать в клетку-мишень и действовать непосредственно на возбудителя [1]. Известны лишь несколько групп антимикробных препаратов, эффективных в отношении хламидий: макролиды, тетрациклины, фторхинолоны и рифампицин [2, 3]. Поскольку при выборе антибиотика для лечения ребенка необходимо учитывать не только эффективность, но и безопасность, спектр перечисленных лекарственных средств сужается до группы макролидов,